

# Predicting recurrent preeclampsia : empirical and methodological studies

Citation for published version (APA):

van Kuijk, S. M. J. (2013). *Predicting recurrent preeclampsia : empirical and methodological studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20131217sk>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20131217sk](https://doi.org/10.26481/dis.20131217sk)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **Nederlandstalige samenvatting**

Dit proefschrift bestaat uit twee aan elkaar verwante delen. Het eerste deel behandelt de ontwikkeling van een model dat de kans op een herhaling van vroege preëclampsie schat, alsook de validatie van dit predictiemodel in een andere groep van zwangere vrouwen, en de impact die het gebruik van het model heeft op patiëntenzorg en zwangerschapsuitkomsten. In het tweede deel worden een drietal methodologische problemen die de ontwikkeling of toepassing van een predictiemodel (maar niet beperkt zijn tot deze toepassing) kunnen compliceren onder de loep genomen.

In **hoofdstuk 1** van dit proefschrift worden de zwangerschapscomplicaties preëclampsie en het HELLP-syndroom beschreven en epidemiologische gegevens gepresenteerd over het vóórkomen van deze complicaties in de eerste en daaropvolgende zwangerschap. De nadruk ligt op het schatten van het recidief risico, nadat de eerste zwangerschap door preëclampsie en/of het HELLP-syndroom gecompliceerd raakte. Aan bod komen het gebrek aan uniformiteit in de zorg voor deze vrouwen en de mogelijkheid om op basis van de berekende recidiefkans d.m.v. een predictiemodel het zorgaanbod tijdens de vervolgzwangerschap te laten afhangen van de hoogte van die recidiefkans. Daarnaast worden een aantal potentiële valkuilen die kunnen opspelen bij de ontwikkeling van een dergelijk predictiemodel behandeld.

## **Deel 1. Het voorspellen van een herhaling van vroege preeclampsie**

In **hoofdstuk 2** wordt besproken hoe een predictiemodel werd ontwikkeld gebruikmakend van een aantal eenvoudig meetbare variabelen, met als doel de kans op een vroeg recidief preëclampsie of het HELLP-syndroom (< 34<sup>ste</sup> zwangerschapsweek) te berekenen. De volgende predictoren zijn meegenomen in het predictiemodel: body-mass index (BMI), nuchter bloed glucose, het al dan niet hebben van chronische hypertensie, het al dan niet gebaard hebben van een dysmatuur kind na de vorige zwangerschap (geboortegewicht < 10<sup>e</sup> percentiel), en het al dan niet doorgemaakt hebben van een intra-uteriene vruchtdood tijdens die voorgaande zwangerschap. Het model is intern gevalideerd door de regressiecoëfficiënten te vermenigvuldigen met een “penalisatie-factor”. Deze factor, die altijd tussen 0 en 1 ligt, is verkregen door *bootstrapping*. Na interne validatie was de oppervlakte onder de receiver operating characteristic curve (‘area under the curve’, of AUC, een maat voor het vermogen van het model om te discrimineren tussen diegenen die wel en niet een recidief ontwikkelen) ongeveer 65%. Naast dit redelijke discriminatieve vermogen bleek het model klinisch relevante subgroepen te kunnen onderscheiden gebruikmakend van een risico-afkappunt. Hierdoor konden laag- en hoog-risico zwangeren van elkaar worden gescheiden.

De opzet van de PreCare studie, waarin toepassing van het predictiemodel centraal staat, wordt beschreven in **hoofdstuk 3**. In dit hoofdstuk wordt uitgelegd hoe gegevens deels prospectief en deels retrospectief werden verzameld van zwangere vrouwen die in hun vorige zwangerschap preëclampsie of HELLP doormaakten, en bevielden vóór de 37<sup>ste</sup> zwangerschapsweek. Met deze gegevens werd de externe validiteit van het

predictiemodel vastgesteld, alsook de effecten, de kosten, en de kosteneffectiviteit van het aanbieden van zorg dat past bij het geschatte risico op een recidief (dat is óf louter gemiddeld-intensieve zorg óf hoog-intensieve zorg, naar gelang de kans op herhaling). De kosten en de kosteneffectiviteit van de toepassing van het predictiemodel worden in dit proefschrift verder niet behandeld.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de externe validatie van het predictiemodel in de patiëntenpopulatie die voor de PreCare studie werden geworven, welke bestond uit zwangeren die in hun vorige zwangerschap vóór de 34<sup>ste</sup> zwangerschapsweek bevallen waren. Het model werd gebruikt om voor iedere vrouw de kans te schatten op een recidief. Deze vooraf geschatte kans in vergelijking met het daadwerkelijk optreden van een recidief, werd gebruikt om te bepalen of het model ook in een nieuwe steekproef van zwangere vrouwen, in staat is te discrimineren tussen ex-patiënten die wel dan niet een recidief ontwikkelen, en of de gemiddelde kans overeenkomt met de proportie recidieven in de steekproef. Het model bleek minder goed te discrimineren dan op basis van de resultaten van de interne validatie werd verwacht, en bleek groepen te maken die wat betreft werkelijk optreden van een recidief nauwelijks van elkaar verschilden. Deze resultaten geven aan dat het ontwikkelde model géén relevante toegevoegde waarde heeft bij klinische toepassing. Wellicht kan de predictieve waarde van het model verbeterd worden door een aantal kansrijke variabelen, zoals indices verkregen door 3D Dopplersonderzoek van het placentabed in het eerste trimester of een aantal placenta-eiwitten, aan het model toe te voegen.

Voordat een predictiemodel in de praktijk kan worden geïntroduceerd moet het nog een belangrijke stap doorlopen, namelijk het bepalen van het effect van het gebruik van het model. In deze stap wordt geëvalueerd welke invloed het gebruik van het predictiemodel heeft op de klinische praktijk en, uiteraard, op de zwangerschapsuitkomsten. Het predictiemodel beschreven in dit proefschrift is zo aangepast dat de uitkomst van de logistische regressie-formule niet beschreven werd als de objectieve kans op een recidief vroege preeclampsie of HELLP, maar als een dichotome uitkomst. Door gebruik te maken van een afkappunt in de voorspelde kans werd de mogelijke uitkomst gedichotomiseerd tot een lage of een hoge kans op een recidief. Vervolgens kregen patiënten zorg tijdens de zwangerschap aangeboden die paste bij het vooraf berekende recidiefrisico. Diegenen met een hoge kans op een recidief kregen intensievere zorg (meer polikliniekbezoeken, meer diagnostiek om zo vroeg mogelijk het ontstaan van een recidief op te sporen) dan de groep zonder een verhoogd risico. Deze impactstudie is beschreven in **hoofdstuk 5**. Evaluatie van de gegevens na bevalling liet zien dat professionele zorgaanbieders binnen de verloskunde (gynaecologen en AIOS in dit specialisme), de intensiteit van zorg daadwerkelijk aanpasten aan het recidiefrisico van de patiënte; zowel in aantal polikliniekbezoeken als uitgevoerde diagnostische testen. Daarnaast kwam naar voren dat de zwangerschapsuitkomst bij vrouwen die minder intensieve zorg genoten vergelijkbaar was met die bij vrouwen in de intensieve zorg groep, ook voor wat betreft het vóórkomen van symptomen van depressie, angst en post-traumatische stress, gecorrigeerd voor het al dan niet optreden van de voorspelde herhaling van preëclampsie.

## Deel 2. Methodologische en statistische problematiek bij de ontwikkeling van een predictiemodel

In **hoofdstuk 6** wordt beschreven hoe een predictiemodel dat als doel heeft de kans op een bepaalde zwangerschapsuitkomst preconceptioneel te schatten, bij externe validatie een vertekend beeld van haar werkelijke sensitiviteit en specificiteit kan geven. Dit komt voor als vrouwen opnieuw zwanger proberen te worden laten afhangen van de geschatte kans op de meestal gevreesde complicatie. Vrouwen met een hoge kans op die complicatie kunnen er voor kiezen niet meer zwanger te worden terwijl zij dit eerst wel wilden en vice versa. Het mechanisme van deze fout lijkt op de vertekening die ook in bepaald diagnostisch onderzoek voorkomt, te weten *work-up bias*, en in het bijzonder *partial-verification bias*. De vertekening die geïllustreerd wordt in dit hoofdstuk wordt besproken gebruikmakend van een aantal sprekende voorbeelden waarbij men de keuze heeft om risico te lopen. Deze situaties komen in de geneeskunde niet vaak voor. Vaak kan men enkel de mate van risico aanpassen (bijvoorbeeld een gezondere levensstijl om de kans op hart- en vaatziekten te *verlagen*, de kans wordt echter nooit 0).

Een mogelijke bron van vertekening die vooral voorkomt bij onderzoek naar recidiefkansen is *index-event bias*. Het mechanisme van deze “bias” wordt omschreven en geïllustreerd in **hoofdstuk 7**. Als voor een studie naar herhalingskansen personen worden geworven met een eerste voorkomen van de betreffende aandoening in de voorgeschiedenis, dan kan de samenstelling van deze groep ervoor zorgen dat belangrijke risicofactoren lijken bij te dragen aan het herhalingsrisico. Zo ontstaat een ‘herhalingskansen-paradox’. Als de kans op zo’n vertekening groot is, dienen de resultaten niet gebruikt te worden voor etiologie of om de patiënt adviezen te geven over, bijvoorbeeld, leefstijlaanpassingen.

Bij het uitvoeren van empirisch onderzoek is een veelvoorkomend probleem dat voor een deel van de patiënten waarden van variabelen die in de analyse worden meegenomen ontbreken. In **hoofdstuk 8** wordt een stochastische simulatiestudie beschreven waarin twee uitersten van het omgaan met ontbrekende waarden in een dataset tegen elkaar af worden gezet: het analyseren van enkel alle complete rijen in een dataset, en het meermaals imputeren van alle ontbrekende waarden om een reeks complete databestanden over te houden voor analyse. De simulaties laten duidelijk zien dat niet altijd de alom geprezen meervoudige imputatie methode beter is dan de naïef beschouwde analyse van complete reeksen. Echter, er zijn geen empirische methoden beschikbaar om te bepalen dat een dergelijke situatie op een bepaalde dataset van toepassing is. Goed nadenken over mogelijke oorzaken van het ontstaan van lege cellen tijdens de dataverzameling, is dus van groot belang!

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de in dit proefschrift gepresenteerde studies bediscussieerd. Er wordt besproken waarom het predictiemodel ontwikkeld in deze studie, waarschijnlijk niet werkte zoals gesuggereerd werd door de derivatiestudie, maar dat een beter voorspellend model wel meerwaarde kan hebben voor de klinische praktijk. Immers, gynaecologen blijken bereid te zijn de geboden zorg aan te passen

naargelang de berekende recidiefkans. Dit wordt gesuggereerd door het feit dat vrouwen die deelnamen aan dit onderzoek en een lage recidiefkans leken te hebben, ook minder zorg kregen dan wanneer zij niet aan dit onderzoek hadden meegedaan. Overigens had dit geen nadelige gevolgen voor de zwangerschapsuitkomst. Over het tweede deel van dit proefschrift, het gedeelte dat methodologie en statistiek betreft, wordt besproken welke belangrijke valkuilen er zijn bij (predictie-) onderzoek en hoe deze specifieke problemen kunnen worden voorkómen of opgelost.

